

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :

**2 812 544**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

**00 10203**

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78, A 61 P 17/00

①②

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 02.08.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 08.02.02 Bulletin 02/06.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : LIVIERO CHRISTEL et FAGOT DOMI-  
NIQUE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ UTILISATION D'AU MOINS UN EXTRAIT D'AU MOINS UN VÉGÉTAL DU GENRE SALVIA DANS DES  
COMPOSITIONS DESTINÉES À TRAITER LES SIGNES CUTANÉS DU VIEILLISSEMENT.

⑤⑦ L'invention se rapporte à l'utilisation dans une compo-  
sition ou pour la préparation d'une composition d'au moins  
un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia, l'extrait ou  
la composition étant destinés à traiter les signes cutanés du  
vieillissement. En particulier, l'extrait ou la composition sont  
destinés à inhiber la dégradation de la peau et/ ou des mu-  
queuses par l'inhibition des collagénases.

**FR 2 812 544 - A1**



L'invention se rapporte à l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter les signes cutanés du vieillissement. En particulier, l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber la dégradation de la peau et/ou des muqueuses par l'inhibition des collagénases. L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique de la peau et/ou des muqueuses.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il est également traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses. Dans une peau normale, c'est à dire non pathologique ni cicatricielle, le fibroblaste est à l'état quiescent, c'est à dire non prolifératif, peu actif d'un point de vue métabolique et non mobile.

Ce sont les fibres de collagène qui assurent la solidité du derme. Les fibres de collagène sont constituées de fibrilles scellées les unes aux autres, formant ainsi plus de dix types de structures différentes. La solidité du derme est en grande partie due à l'enchevêtrement des fibres de collagène tassées les unes contre les autres en tous sens. Les fibres de collagène participent à l'élasticité et à la tonicité de la peau et/ou des muqueuses.

Les fibres de collagènes sont constamment renouvelées mais ce renouvellement diminue avec l'âge ce qui entraîne un amincissement du derme. Cet amincissement du derme est également dû à des causes pathologiques comme par exemple l'hypersécrétion d'hormones corticoïdes, certaines pathologies ou encore des carences vitaminiques (cas de la vitamine C dans le scorbut). Il est également admis que des facteurs extrinsèques comme les rayons ultraviolets,

le tabac ou certains traitements (Glucocorticoïdes, vitamine D et dérivés par exemple) ont également un effet sur la peau et sur son taux de collagène.

5 Cependant, divers facteurs entraînent la dégradation du collagène, avec toutes les conséquences que l'on peut envisager sur la structure et/ou la fermeté de la peau et/ou des muqueuses.

10 Bien que très résistantes, les fibres de collagène sont sensibles à certaines enzymes appelées collagénases. Une dégradation des fibres de collagène entraîne l'apparence de peau molle et ridée que l'être humain, préférant l'apparence d'une peau lisse et tendue, cherche depuis toujours à combattre.

15 Les collagénases font partie d'une famille d'enzymes appelées métalloprotéinases (MMPs) qui sont elles-mêmes les membres d'une famille d'enzymes protéolytiques (endoprotéases) qui possèdent un atome de zinc coordonné à 3 résidus cystéine et une méthionine dans leur site actif et qui dégradent les composants macromoléculaires de la matrice extracellulaire et des  
20 lames basales à pH neutre (collagène, élastine, etc. ...). Très largement répandues dans le monde vivant, ces enzymes sont présentes, mais faiblement exprimées, dans des situations physiologiques normales comme la croissance des organes et le renouvellement des tissus.

25 Leur surexpression chez l'homme et leur activation sont cependant liées à de nombreux processus, parfois pathologiques, qui impliquent la destruction et le remodelage de la matrice. Cela entraîne soit une résorption non contrôlée de la matrice extracellulaire, soit inversement l'installation d'un état de fibrose.

30 La famille des métalloprotéinases est constituée de plusieurs groupes bien définis basés sur leurs ressemblances en terme de structure et de spécificité de substrat (voir Woessner J. F., Faseb Journal, vol. 5, 1991, 2145). Parmi ces groupes, on peut citer les collagénases destinées à dégrader les collagènes fibrillaires (MMP-1 ou collagénase interstitielle, MMP-8 ou collagénase de neutrophile, MMP-13 ou collagénase 3), les gélatinases qui dégradent le collagène de type IV ou toute forme de collagène dénaturé (MMP-2 ou gélatinase A (72 kDa), MMP-9 ou gélatinase B (92 kDa) ), les stromélysines (MMP-3) dont le large spectre d'activité s'adresse aux protéines de la matrice  
35 extracellulaire telles que les glycoprotéines (fibronectine, laminine), les protéoglycannes, etc., ou encore les métalloprotéinases membranaires.

L'exposition prolongée aux rayonnements ultraviolets, particulièrement aux rayonnements ultraviolets de type A et/ou B, a pour effet une stimulation de

l'expression des collagénases, particulièrement de la MMP-1. C'est là une des composantes du vieillissement cutané photo-induit.

5 Par ailleurs à la ménopause, les principales modifications concernant le derme sont une diminution du taux de collagène et de l'épaisseur dermique. Cela entraîne chez la femme ménopausée un amincissement de la peau et/ou des muqueuses. La femme ressent alors une sensation de "peau sèche" ou de peau qui tire et l'on constate une accentuation des fines rides et ridules de surface. La peau présente un aspect rugueux à la palpation. Enfin la peau présente une  
10 souplesse diminuée.

On comprend alors à la lecture de ce qui précède l'importance du collagène dans la structure des tissus, particulièrement de la peau et/ou des muqueuses, et l'importance qu'il y a à combattre sa dégradation pour ainsi lutter contre le  
15 vieillissement qu'il soit chronobiologique ou photo-induit et ses conséquences, l'amincissement du derme et/ou la dégradation des fibres de collagène ce qui entraînent l'apparence de peau molle et ridée.

Un des buts de la présente invention est donc de pouvoir disposer d'un produit  
20 nouveau qui présente un effet inhibiteur des collagénases et si possible pas d'effets secondaires notables.

Or, de manière surprenante et inattendue la demanderesse a maintenant découvert qu'un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia présente une  
25 activité inhibitrice de l'activité des collagénases.

Les végétaux du genre Salvia appartiennent à la famille des Labiées.  
Ils sont connus et utilisés, outre pour leurs propriétés gustatives, pour leurs propriétés antiseptiques, antispasmodiques, antisudorales, carminatives,  
30 cholérétiques, emménagogues, hypocalcémiantes, stimulantes, stomachiques ou encore vulnérables.

A la connaissance de la demanderesse l'activité inhibitrice de l'activité des collagénases d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia n'a  
35 jamais été décrite.

Ainsi, l'invention a pour objet premier l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du

genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter les signes cutanés du vieillissement.

5 L'utilisation de l'extrait ou de la composition peut être envisagée de manière curative et/ou préventive aux signes cutanés du vieillissement.

10 Par signes cutanés du vieillissement on entend toutes modifications de l'aspect extérieur de la peau dues au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou photo-induit, comme par exemple les rides et ridules, la peau flétrie, la peau mole, la peau amincie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau, mais également toutes modifications internes de la peau qui ne se traduisent pas systématiquement par un aspect extérieur modifié, comme par exemple toutes dégradations internes de la peau, particulièrement du collagène, consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets.

15 L'invention a pour second objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber l'expression des protéases de la matrice extracellulaire, particulièrement des métalloprotéinases et encore plus particulièrement de la métalloprotéinase de type 1.

20 L'invention a pour troisième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter les atteintes cutanées liées à la ménopause.

30 L'invention a pour quatrième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre les rides et ridules.

35 L'invention a pour cinquième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau flétrie.

L'invention a pour sixième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du

genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau molle.

5 L'invention a pour septième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau amincie.

10 L'invention a pour huitième objet l'utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau.

15 Par extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, on entend aussi bien un mélange brut de parties du végétal grossièrement réduites en morceaux et du solvant d'extraction que des préparations élaborées des principes actifs solubilisés lors de l'extraction.

20 Par principe actif, on entend toute molécule ou composition susceptible de modifier ou de moduler le fonctionnement d'au moins un système biologique donné.

25 L'extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* utilisé selon l'invention peut être obtenu à partir de matériel végétal issu de plante entière ou de partie de plante comme les feuilles, les tiges, les fleurs, les pétales, les racines ou encore des cellules différenciées.

30 Par cellules végétales différenciées, on entend toute cellule végétale ne présentant aucun des caractères d'une spécialisation particulière et capable de vivre par elle-même et non en dépendance avec d'autres cellules.

Préférentiellement selon l'invention on utilise de la plante entière, particulièrement de la tige et/ou des feuilles, très particulièrement des feuilles.

35 L'extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* peut être tout extrait préparé à partir de tout matériel végétal issu d'au moins un végétal du genre *Salvia* cultivé *in vivo* ou issu de culture *in vitro*.

Par culture *in vivo* on entend toute culture de type classique c'est à dire en sol à l'air libre ou en serre, ou encore hors sol.

5 Par culture *in vitro*, on entend l'ensemble des techniques connues de l'homme du métier qui permet de manière artificielle l'obtention d'un végétal ou d'une partie d'un végétal. La pression de sélection imposée par les conditions physico-chimiques lors de la croissance des cellules végétales *in vitro* permet d'obtenir un matériel végétal standardisé et disponible tout au long de l'année contrairement aux plantes cultivées *in vivo*.

10

Préférentiellement selon l'invention on utilise un végétal du genre *Salvia* issu de culture *in vivo*.

15

Le genre *Salvia* appartient à la famille des Labiées et est constitué de 19 espèces parmi lesquelles on peut citer à titre d'exemple *Salvia officinalis* (grande sauge), *Salvia Sclarea* (sauge sclarée) ou encore *Salvia pratensis* (sauge des prés);

L'extrait de l'invention est préparé préférentiellement à partir de matériel végétal provenant de l'espèce *Salvia officinalis*.

20

Toute méthode d'extraction connue de l'homme du métier peut être utilisée pour préparer l'extrait selon l'invention.

On peut, en particulier, citer les extraits alcooliques, notamment éthanoliques.

25

Préférentiellement selon l'invention, l'extrait est un extrait aqueux.

Par extrait aqueux on entend un extrait dont le solvant est constitué totalement ou pour part d'eau. On peut citer ainsi l'eau elle-même, les solvants hydroalcooliques en toute proportion ou encore les solvants constitués d'eau et d'un composé comme le propylène glycol en toute proportion.

30

On peut également utiliser un extrait préparé par la méthode décrite dans la demande de brevet français n° 95-02379 déposée par la demanderesse.

35

Ainsi, dans une première étape on broie le matériel végétal dans une solution aqueuse à froid et dans une deuxième étape les particules en suspension sont éliminées de la solution aqueuse issue de la première étape. Cette solution aqueuse correspond à l'extrait.

Eventuellement, dans une troisième étape on stérilise la solution aqueuse issue de la deuxième étape.

Cet extrait peut alors être lyophilisé.

La première étape peut être avantageusement remplacée par une opération de congélation simple des tissus végétaux (par exemple à  $-20^{\circ}\text{C}$  ou encore à  $-180^{\circ}\text{C}$  dans l'azote liquide), suivie d'une extraction aqueuse reprenant les  
5 deuxième et troisième étapes ci-dessus décrites.

Le traitement à froid permet de geler les activités enzymatiques, la filtration stérilisante évite la dégradation des actifs par les micro-organismes de  
10 l'environnement. Enfin, le véhicule eau est compatible avec les récepteurs ex vivo et facilite les formulations cosmétiques ou pharmaceutiques.

Il est connu que les extraits végétaux contiennent des oxydases responsables, entre autres, de l'oxydation desdits extraits. Or une telle oxydation conduit à une  
15 coloration marron foncée des extraits et à une odeur âcre rendant ceux-ci peu compatibles avec leur utilisation en cosmétique. Dans cet ordre d'idée on connaît en particulier une laccase dont le poids moléculaire est supérieur à 100000 daltons.

20 Ainsi, avantageusement, l'extrait obtenu peut être fractionné par toute méthode de fractionnement connue permettant d'éliminer les oxydases et en particulier la polyphénoloxydase. On peut par exemple filtrer l'extrait de l'invention sur une membrane de dialyse afin d'en éliminer les molécules d'un poids moléculaire supérieur à 100000 daltons. Il est également possible de faire subir à l'extrait un  
25 fractionnement par précipitations sélectives.

D'autres méthodes permettent de se prémunir des phénomènes d'oxydation. En particulier, l'extrait peut également être stabilisé. Toute méthode de stabilisation connue peut être utilisée selon l'invention. On peut par exemple stabiliser l'extrait  
30 de l'invention par barbotage d'azote pour éliminer l'oxygène dissout ou encore en y ajoutant de la cystéine et/ ou des dérivés soufrés à une concentration finale comprise entre 0,5 g/l et 10 g/l et de préférence entre 1 g/l et 2,5 g/l.

Bien évidemment l'extrait selon l'invention peut être fractionné et stabilisé.  
35

A titre d'exemple, selon l'invention on utilise un extrait de *Salvia officinalis*, préparé par la société Flachsman (Allemagne), commercialisé sous la référence 085282, constitué d'un extrait aqueux de feuilles de *Salvia officinalis*.



L'extrait peut constituer à lui seul le principe actif des compositions de l'invention.

La quantité d'extrait utilisable selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet  
5 recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, on peut utiliser l'extrait en une quantité  
représentant de 0.00001% à 20% du poids total de la composition et  
préférentiellement en une quantité représentant de 0.0001% à 10% du poids  
10 total de la composition.

La composition de l'invention peut être sous toutes formes galéniques  
imaginables, adaptées aussi bien à une application topique sur la peau et/ou les  
muqueuses et/ou les cheveux qu'à une administration par la voie orale.  
15 De manière préférentielle, la composition de l'invention est destinée à une  
administration par la voie orale.

La composition de l'invention peut être une composition cosmétique ou  
dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une  
20 composition cosmétique. La composition est une composition cosmétique car  
elle destinée à améliorer l'aspect cutané général de l'individu qui en fait usage.

Très préférentiellement la composition de l'invention est une composition  
cosmétique destinée à une administration par la voie orale.  
25

Pour une administration par la voie orale, la composition de l'invention peut se  
présenter sous toutes les formes adaptées, particulièrement sous forme d'une  
solution buvable comme par exemple un sirop, d'un comprimé, d'une gélule,  
d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément  
30 nutritionnel.

Ladite composition comprend en outre au moins un excipient approprié adapté à  
l'administration orale.

35 Pour une administration par application topique sur la peau, les cheveux et/ou  
les muqueuses, la composition selon l'invention comprend bien évidemment un  
support cosmétiquement acceptable, c'est à dire un support compatible avec la  
peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux et peut se présenter sous toutes

les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion  
5 d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

10 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par  
15 exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin, comme produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme simple produit déodorant.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir les adjuvants habituels dans les domaines cosmétiques et dermatologique, tels que les  
20 gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01%  
25 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase  
30 grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % du poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant  
35 de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 20 % du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale (huile d'abricot, huile de tournesol), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire d'abeilles).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique destiné à traiter signes cutanés du vieillissement c'est à dire toutes modifications de l'aspect extérieur de la peau dues au vieillissement qu'il soit chronobiologique et/ou photo-induit, comme par exemple les rides et ridules, la peau flétrie, la peau mole, la peau amincie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau, mais également toutes modifications internes de la peau qui ne se traduisent pas systématiquement par un aspect extérieur modifié, comme par exemple toutes dégradations internes de la peau, particulièrement du collagène, consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, ou que l'on ingère une composition cosmétique comprenant au moins d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia.

Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en œuvre notamment en appliquant les compositions cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits, de shampooings ou de compositions anti-solaires, sur la peau, ou sur les cheveux ou encore application de dentifrice sur les gencives et de manière préférentielle par administration par voie orale d'une solution buvable, d'un comprimé, d'une

gélule ou d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément nutritionnel.

- Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter  
5 aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : Effet d'un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* sur l'expression des collagénases.

10

L'effet d'un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* sur la production de la collagénase interstitielle a été évalué dans un modèle de culture de cellules A2058 (issues de mélanomes humain: Templeton N.S. et al.1990; Cancer Res., 50: 5431-5431).

- 15 L'extrait testé est celui vendu par la société Flachsmann (Allemagne), commercialisé sous la référence 085282, constitué d'un extrait aqueux de feuilles de *Salvia officinalis*.

Les cellules sont incubés dans un milieu MEM sans rouge phénol contenant des acides aminés à la concentration de 2 mM, du pyruvate de sodium à la  
20 concentration de 1 mM et du sérum de veau charbonné à 10%. Elles sont ensuite mises en culture à la densité de 20000 cellules par puits dans les 24 puits de plaque multipuits.

Vingt quatre heures après la mise en culture, les cellules sont mises en contact avec un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*. La production de la  
25 collagénase interstitielle est évaluée 96 heures plus tard dans le milieu de culture. Celle-ci est réalisée à l'aide d'un kit Elisa (Biotrack human MMP1; Amersham)

L'extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* est testé à 0,005%, 0,05% et 0,5%.

- 30 Les résultats exprimés en pourcentage représentent la diminution de la production de la collagénase interstitielle par apport au contrôle, c'est à dire par apport à une culture effectuée dans les mêmes conditions en l'absence de resvératrol.

Salvia	0,005%	0,05%	0,5%
% d'inhibition	11%	75%	100%

35

Les résultats montrent que l'extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia* diminue la production de la collagénase interstitielle par les cellules A 2058 et ceci de façon dose-dépendante.

- 5 Exemple 2 : Exemples de formulations illustrant l'invention et particulièrement les compositions selon l'invention. Ces compositions ont été obtenues selon les techniques classiquement utilisées dans l'industrie cosmétique.

Composition 1 - Capsules molles :

10 Excipients :

Huile de Soja	40	mg
Huile de Germe de Blé	85	mg
Lécithines de Soja	25	mg

15 Vitamine :

Tocopherols naturels	3	mg
----------------------	---	----

Composants :

Extrait de sauge* déshydraté	5	mg
------------------------------	---	----

20

Composition 2 : Shampoing

Extrait de sauge*	2,00	%
Hydroxypropylcellulose (Klucel H® vendu par la société Hercules)	1,00	%
Parfum	0,50	%
25 Conservateur	0,30	%
Eau	qsp	100,00 %

Composition 3 : Crème de soin du visage (émulsion huile dans eau)

Extrait de sauge*	1,00	%
30 Stéarate de glycérol	2,00	%
Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI)	1,00	%
Acide stéarique	1,40	%
Triéthanolamine	0,70	%
Carbomer	0,40	%
35 Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
Perhydrosqualène	12,00	%
Antioxydant	0,05	%
Parfum	0,50	%

	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100,00	%
Composition 4 : Gel pour la peau			
5	Extrait de sauge*	0.10	%
	Acide tout trans rétinolique	0,05	%
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H® vendu par la société Hercules)	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
10	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100,00	%
Composition 5 : Gel pour le soin du visage			
	Extrait de sauge*	0.30	%
15	Hydroxypropylcellulose (Klucel H® vendu par la société Hercules)	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100,00	%
20	Composition 6 : Gel		
	Extrait de sauge*	2.50	%
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H® vendu par la société Hercules)	1,00	%
	Antioxydant	0,05	%
25	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
	Eau	qsp 100,00	%
30	Composition 7 : Crème de soin de l'érythème solaire (émulsion huile-dans-eau)		
	Extrait de sauge*	0.05	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
	Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI)	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
35	Acide glycyrrhétinique	2,00	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%

	Huile de tournesol	10,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
5	Eau	qsp 100,00	%

Composition 8 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile/eau)

	Extrait de sauge*	0.50	%
	Stéarate de glycérol	2,00	%
10	Polysorbate 60 (Tween 60® vendu par la société ICI)	1,00	%
	Acide stéarique	1,40	%
	Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50	%
	Triéthanolamine	0,70	%
	Carbomer	0,40	%
15	Fraction liquide du beurre de karité	12,00	%
	Perhydrosqualène	12,00	%
	Antioxydant	0,05	%
	Parfum	0,50	%
	Conservateur	0,30	%
20	Eau	qsp 100,00	%

Composition 9 : Lotion

	Extrait de sauge*	0.15	%
	Acide glycolique	50,00	%
25	Hydroxypropylcellulose (Klucel H® vendu par la société Hercules)	0,05	%
	Conservateur	0,30	%
	NaOH	qsp	pH = 2,8
	Ethanol	qsp 100,00	%

30 Composition 10 : Lotion démaquillante pour le visage

	Extrait de sauge*	0.01	%
	Antioxydant	0,05	%
	Isopropanol	40,00	%
	Conservateur	0,30	%
35	Eau	qsp 100,00	%

\* : vendu par la société Flachsmann (Allemagne), commercialisé sous la référence 085282, constitué d'un extrait aqueux de feuilles de Salvia officinalis.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter les signes cutanés du vieillissement.  
5
2. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à inhiber l'expression des protéases de la matrice extracellulaire.  
10
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber l'expression des métalloprotéinases.
- 15 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisée par le fait que l'extrait ou la composition sont destinés à inhiber l'expression de la métalloprotéinase de type 1.
5. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à traiter les atteintes cutanées liées à la ménopause.  
20
6. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre les rides et ridules.  
25
7. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau flétrie.  
30
8. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau molle.
- 35 9. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre la peau amincie.



10. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau.

5

11. Utilisation dans une composition ou pour la préparation d'une composition d'au moins un extrait d'au moins un végétal du genre *Salvia*, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre les dégradations internes de la peau consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets.

10

12. Utilisation selon la revendication 11, l'extrait ou la composition étant destinés à lutter contre les dégradations du collagène.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le matériel végétal est issu de plante entière ou de partie de plante comme les feuilles, les tiges, les fleurs, les pétales, les racines ou encore des cellules différenciées.

15

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée par le fait que le matériel végétal est issu des feuilles.

20

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le matériel végétal est issu d'au moins un végétal du genre *Salvia* cultivé *in vivo* ou issu de culture *in vitro*.

25

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée par le fait que le matériel végétal est issu d'au moins un végétal du genre *Salvia* cultivé *in vivo*.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait est un extrait aqueux.

30

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'extrait est utilisé en une quantité représentant de 0.00001% à 20% du poids total de la composition.

35

19. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée par le fait que l'extrait est utilisé en une quantité représentant de 0.0001% à 10% du poids total de la composition.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que la composition est destinée à une administration par la voie orale.

5

21. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisé par le fait que la composition se présente sous la forme d'une solution buvable, d'un sirop, d'un comprimé, d'une gélule, d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'une complément nutritionnel.

10

22. Procédé de traitement cosmétique de la peau destiné à traiter les signes cutanés du vieillissement, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, ou que l'on ingère une composition cosmétique comprenant au moins un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia.

15

23. Procédé de traitement cosmétique de la peau destiné à traiter les rides et ridules, la peau flétrie, la peau mole, la peau amincie, le manque d'élasticité et/ou de tonus de la peau ou toutes modifications internes de la peau qui ne se traduisent pas systématiquement par un aspect extérieur modifié, comme par exemple toutes dégradations internes de la peau, particulièrement du collagène, consécutives à une exposition aux rayonnements ultra-violets, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, sur les cheveux, et/ou sur les muqueuses, ou que l'on ingère une composition cosmétique comprenant au moins un extrait d'au moins un végétal du genre Salvia.

20

25



# RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2812544

N° d'enregistrement  
nationalFA 589862  
FR 0010203

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 631 824 A (FOURREAU JACQUES) 1 décembre 1989 (1989-12-01) * page 1, ligne 1 - ligne 3 * * page 1, alinéa 3 * * revendications; exemple * ---	1,7-10, 22,23	A61K7/48 A61K35/78 A61P17/00
X	US 5 552 158 A (EVANS DAVID A ET AL) 3 septembre 1996 (1996-09-03) claims, in particular claim no 9 ---	1,11,12, 22,23	
X	EP 0 147 331 A (OREAL) 3 juillet 1985 (1985-07-03) * abrégé * * page 3, ligne 7 * * page 3, ligne 35 * ---	1,9,20, 21	
X	FR 2 265 401 A (CARIEL LEON) 24 octobre 1975 (1975-10-24) * page 1, ligne 2 - ligne 5 * * page 3, ligne 22 - ligne 23 * * revendications 1,4,5 * ---	1,7,8, 22,23	
A	WO 98 04276 A (OREAL (FR)) 5 février 1998 (1998-02-05) * le document en entier * ---	1-23	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) A61K
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199807 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D13, AN 1998-070569 XP002164488 & JP 09 308402 A (POLA CHEM IND INC), 2 décembre 1997 (1997-12-02) * abrégé * -----	1,22,23	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
3 avril 2001		Pelli Wablat, B	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			